



北海道公立大学法人  
**札幌医科大学**  
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Contrast-enhanced ultrasonography with topical Sonazoid <sup>®</sup> can precisely detect spread of local anaesthetics in peripheral nerve block. (ソナゾイド <sup>®</sup> を用いた造影超音波検査によって、神経ブ ロック施行時の薬液拡散が正確に把握できる)
Author(s) 著 者	佐々木, 英昭
Degree number 学位記番号	甲第 2839 号
Degree name 学位の種類	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2015-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

## 学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 2839 号	氏 名	佐々木 英昭
<p><b>論文題名</b></p> <p>Contrast-enhanced ultrasonography with topical Sonazoid® can precisely detect spread of local anaesthetics in peripheral nerve block</p> <p><b>研究目的</b></p> <p>神経ブロックは、慢性疼痛患者の苦痛軽減や、周術期患者の疼痛管理に有用で、超音波ガイド下での施行が普及している。現在まで、超音波技術の向上により目標とする神経や針の描出は容易となったが、局所麻酔薬は薄く神経や組織の周囲に沿って広がるため、超音波画像にて薬液の拡散を正確に把握することは難しい。必要以上の局所麻酔薬の投与は不要部位までブロック効果をもたらし、また局所麻酔薬中毒の危険性も高まる。一方過少投与では十分な効果が得られない。</p> <p>近年、超音波造影剤ソナゾイド®が発売され、CT や MRI 検査のように超音波下での造影検査が広く行われるようになった。通常、ソナゾイド®は血管内に投与し、肝および乳房の腫瘍性病変の診断に用いるが、神経周囲に投与した際にも造影効果が期待できる。すなわち神経ブロックに使用する局所麻酔薬に混注して使用することで、正確に薬液の拡散を可視化できる可能性がある。そこで本研究は、その有用性と安全性を調査することを目的とした。</p> <p><b>研究方法</b></p> <p>ソナゾイドは、通常、血管内投与する薬剤であり、神経周囲への投与報告はない。また、ソナゾイドの観察は、通常の超音波モード（B モード）ではなく、造影モード（CEUS）で行う必要がある。そのため、本研究は以下の3つの方法を用いた。</p> <p>(1) 至適濃度の検討</p> <p>均質な樹脂製ファントム内に 0.5mL の溶液を注入すると球となる。超音波検査で球断面は円として観察され、理論上の中心部断面積は <math>0.76\text{cm}^2</math>（球の体積 <math>= 4/3 \pi r^3</math>、断面積 <math>= \pi r^2</math>、<math>r</math>：半径）と計算される。</p> <p>ソナゾイド原液を 1%リドカイン（局所麻酔薬）を用いて 10 倍、30 倍、100 倍、300 倍、1000 倍濃度に希釈した薬液を作製し、ファントム内に各 0.5mL 注入したときの中心部断面を 10 秒ごと 90 秒まで造影モードで記録した。その後、記録画像のあらわす中心部断面積を解析ソフトにて計測し、理論値 <math>0.76\text{cm}^2</math> に対する値を算出した。各濃度につき 6 回の施行を繰り返し、得られた計測値は濃度間および経時的变化を two-way ANOVA で比較、神経ブロックの薬液にソナゾイドを混注して使用する際の至適濃度を決定した。</p> <p>(2) 有用性の検討</p> <p>Thiel 法固定遺体 5 体（9 肢）を腹臥位とし、超音波装置を用いて坐骨神経分岐（脛骨神経と総腓骨神経）部を同定した。続いて 22G 針を同部位まで進め、1%リドカイ</p>			

ン、ソナゾイド、X 線造影剤、色素の混合液 5mL を用いて神経ブロックを行った。混合液の拡散は超音波 B モード（リドカインの検出）、造影モード（ソナゾイドの検出）、単純 X 線（X 線造影剤の検出）、解剖所見（色素の検出）の 4 つの方法で観察できるため、各方法により長軸方向の拡散範囲を計測した。計測値は、解剖所見を基準として Spearman の順位相関係数で分析し、Bland-Altman 法により一致度を検討した。

### (3) 安全性の検討

#### A. 行動学的検討

7 週齢～8 週齢の雄 SD ラットに坐骨神経ブロックを行い、後肢の運動・感覚機能を観察した。ラットは 24 匹使用し、神経ブロックに用いる薬液によって 4 群（各  $n = 6$ ）に分け、それぞれ 1%リドカイン単剤群、ソナゾイド混合 1%リドカイン群、生理食塩水（陰性対照）群、8%リドカイン（陽性対照）群とした。坐骨神経ブロックは、イソフルラン麻酔下のラット大腿骨上皮膚を切開し坐骨神経を露出、直視下に各薬液を 0.2mL 投与した。

運動・感覚機能は薬液投与前、および薬液投与 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 分後に観察した。運動機能はラットの歩行様式から 3 点スケール（0; 正常、1; 部分ブロック、2; 完全ブロック）で評価し、感覚機能は中足骨皮膚を鉗子でつまみ 4 点スケール（0; 正常、1; 最小ブロック、2; 中度ブロック、3; 完全ブロック）で評価した。それぞれ、スケールが 0 になるまでの時間をブロック時間とし、1%リドカイン単剤群、ソナゾイド混合 1%リドカイン群のブロック時間を対応のない  $t$  検定で比較した。

#### B. 組織学的検討

行動学的検討を終えたラットを薬液投与 48 時間後に灌流固定し、坐骨神経を採取した。採取した神経は、顕微鏡観察用にグルタルアルデヒドで固定し、オスミウム酸での後固定、エタノールでの脱水、エポキシ樹脂での包埋、熱重合の処理を加え 1 $\mu$ m 厚の検体とした。染色にはトルイジンブルーを用いた。

各検体から重複しない 5 部位を選び、それぞれ 100 倍の油浸レンズで有髄神経細胞数を計測、1mm<sup>2</sup>あたりの細胞数を算出した。さらに、神経変性の指標として各有髄神経細胞の軸索径、髄鞘厚、g-ratio（軸索径/線維径）を測定し、神経ブロックに用いた薬液によって分けられた群間の差異を one-way ANOVA で比較した。

## 研究成績及び考察

### (1) 至適濃度の検討

ファントム内にソナゾイド薬液を投与すると、希釈濃度の違いによって異なる像が造影モードで観察された。10 倍希釈では、球表面の造影効果が強く後方は不十分な三日月状の像として観察され、投与 10 秒後の中心部断面は  $38.7 \pm 1.8\%$ （理論値 0.76cm<sup>2</sup>に対する値）であった。30 倍希釈でも、球表面に比べ後方の造影効果が不十分な半月状の像として観察され、投与 10 秒後の中心部断面積は  $71.2 \pm 0.6\%$ であった。100 倍希釈では、球は後方までほぼ均一に造影され、投与 10 秒後の中心部断面積は  $94.8 \pm 0.9\%$ であり、90 秒後にも変化しなかった。300 倍希釈では、投与 10 秒後の中心部断面積は  $96.3 \pm 1.3\%$ と球後方まで良好に造影されたが、90 秒後の中心部断面積は  $71.2 \pm 0.6\%$ と造影効果を保てなかった。1000 倍希釈ではさらに顕著に造影効果が

減弱し、投与 20 秒後以降には造影効果がほとんど消失した。以上より、局所投与に最適なソナゾイド濃度は 100 倍希釈と決定し、以降の研究に用いた。

## (2) 有用性の検討

造影モード、単純 X 線で計測された長軸方向の薬液拡散範囲は、実際の解剖所見で得られた拡散範囲と強い相関（造影モード;  $r = 0.90$ , 単純 X 線;  $r = 0.84$ ）を示し、超音波 B モード ( $r = 0.69$ ) で劣った。Bland-Altman 法で得られた Bias（差の平均）は、解剖所見に対して造影モードで  $-1.1\text{cm}$ 、単純 X 線で  $+1.0\text{cm}$ 、B モードで  $-5.0\text{cm}$  であった。

## (3) 安全性の検討

### A. 行動学的検討

8%リドカインを坐骨神経ブロックに使用したラットは、150 分の観察期間に運動・感覚機能とも回復しなかった。1%リドカイン単剤群では運動機能ブロック時間  $62.5 \pm 11.2$  分、感覚機能ブロック時間  $60.0 \pm 9.48$  分であり、ソナゾイド混合 1%リドカイン群では運動機能ブロック時間  $65.0 \pm 7.7$  分、感覚機能ブロック時間  $62.5 \pm 6.1$  分と差を認めなかった。

### B. 組織学的検討

生理食塩水群、1%リドカイン群、ソナゾイド混合 1%リドカイン群とも、坐骨神経軸索は髄鞘で被われ整然と配列しているのに対し、8%リドカイン群では、軸索の膨化や髄鞘構造の崩壊、壊死組織が観察され神経変性が示唆された。定量的な評価として、8%リドカイン群の有髄神経細胞数 ( $5,098 \pm 2,047 / \text{mm}^2$ ) は他群より有意に減少し、さらに平均軸索径 ( $4.37 \pm 0.35 \mu\text{m}$ ) は増加、髄鞘厚 ( $0.92 \pm 0.06 \mu\text{m}$ ) の減少を反映して g-ratio ( $0.70 \pm 0.02$ ) は増加した。

## 結論

本研究から、ソナゾイドを神経ブロックの薬液に混注して使用する際の希釈濃度は 100 倍が適当で、造影モードでは B モードよりも正確に薬液の拡散を把握することができ、末梢神経に変性を生じることなく使用可能なことが示唆された。この技術は、より正確な薬液拡散の把握が必要な選択的脛骨神経ブロックや、B モードでの薬液拡散範囲の把握が難しい硬膜外ブロック、傍脊椎ブロックなど、他の末梢神経ブロックにも広く応用できる可能性がある。

## 論文審査の要旨及び担当者

(平成 27 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2839 号	氏 名	佐々木 英昭
論文審査 担 当 者	主査 教授 山蔭 道明	副査 教授 山下 敏彦	
	委員 教授 辰巳 治之	委員 准教授 水口 徹	

論文題名	Contrast-enhanced ultrasonography with topical Sonazoid® can precisely detect spread of local anaesthetics in peripheral nerve block (ソナゾイド®を用いた造影超音波検査によって、神経ブロック施行時の薬液拡散が正確に把握できる)
結果の要旨	
<p>腫瘍診断学領域でソナゾイドを用いた造影超音波検査が行われていることに着目し、神経ブロックへの応用を検討した。模擬研究で決定した 1/100 希釈濃度のソナゾイド溶液を、ご遺体の神経周囲に投与して造影超音波検査を行うと、通常超音波検査より正確に薬液拡散を把握できることから有用性を示した。また、ラット坐骨神経周囲に投与したソナゾイド溶液は神経変性を惹起しないことから安全性を示した。</p> <p>本研究は、臨床での神経ブロックに幅広く応用できる可能性を科学的に示唆したもので、医学博士授与に値する研究成果であるとの評価を審査委員全員から得た。</p>	